

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N°

485

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Max HABERT

Né le 30 mars 1905, à Thonnance-les-Joinville (Haute-Marne)

Elève de l'Ecole du Service de Santé militaire

Externe des Hôpitaux

LE

MODE DE TRANSMISSION

DES

LEISHMANIOSES

Président : M. L. TANON, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^e ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1929

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Max HABERT

Né le 30 mars 1905, à Thonnance-les-Joinville (Haute-Marne)

Elève de l'Ecole du Service de Santé militaire

Externe des Hôpitaux

LE

MODE DE TRANSMISSION

DES

LEISHMANIOSES

Président : M. L. TANON, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^e ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1929

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale . .	CUNÉO.
Physiologie.	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHIERY.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	M. LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale.	DELBET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laringologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGEANT.
Professeurs sans chaire.	BRANCA.
	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

LAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 LUBERTIN . . . Pathologie médicale.
 LÉNARD (H.) . Pathologie médicale.
 LUNET Physiologie.
 LANCHETIÈRE. Chimie biologique.
 LROCQ. Pathologie chirurgicale
 LRUÉ Pathologie médicale.
 LADENAT. . . Pathologie chirurgicale
 LATHALA. . . Pathologie médicale.
 L HABROL . . Pathologie médicale.
 L HEVALLIER. Pathologie médicale.
 L GAUDART d'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 L OGNON. Physique.
 L ONZELOT. . Pathologie médicale.
 L CALLE Obstétrique.
 L EY. Urologie.
 L ARNIER. . . Pathologie expérimentale
 L ASTINEL . . Bactériologie.
 L ATELLIER. . Pathologie chirurgicale
 L IROUD . . . Histologie.
 L ARVIER. . . Pathologie médicale.
 L OVELACQUE Anatomie.
 L UTINEL . . . Pathologie médicale.
 L DANNON . . . Hygiène.
 L DYEUX . . . Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEMAITRE . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX . . . Anatomie pathologique
 LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale
 LIAN Pathologie médicale.
 MERCIER (F.) Pharmacologie.
 MONDOR. . . Pathologie chirurgicale
 MOREAU . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
 MULON. . . . Histologie.
 OBERLING. . Anatomie pathologique
 OLIVIER . . . Anatomie.
 PIÉDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES. . . . Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale
 RICHET. . . . Physiologie.
 SÉZARY. . . . Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique.
 VELTER . . . Ophtalmologie.
 VERNE. . . . Histologie.
 VIGNES . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

LSQUET Pharmacologie.
 LUÉNIOT Obstétrique.
 L EQUEUX Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 RETTERER . . . Histologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALGLAVE. . . Clinique chirurgicale.
AUVRAY. . . Clinique chirurgicale.
CHEVASSU . . Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. . Clinique médicale.
LE LORIER . . Clinique obstétricale.

MM.

LÉRI Clinique médicale.
MOCQUOT . . Clinique chirurgicale.
PROUST. . . . Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ. . Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1789, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA GRAND'MÈRE

A MA MÈRE

A MON PÈRE

A M. LE PROFESSEUR TANON

*Que nous remercions du bien-
veillant accueil qu'il nous a fait
à son laboratoire, qui nous a ins-
piré cette thèse et nous a fait
l'honneur d'en accepter la prési-
dence. Faible témoignage de
notre profonde gratitude.*

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JOYEUX

Que nous remercions des renseignements et des conseils qu'il a bien voulu nous donner au cours de la rédaction de ce travail.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

STAGES

PROFESSEUR CHAUFFARD, médecin de l'hôpital Saint-Antoine.

PROFESSEUR LEJARS, chirurgien de l'hôpital Saint-Antoine.

PROFESSEUR AGRÉGÉ RIBIERRE, médecin de l'hôpital Necker (*in memoriam*).

DOCTEUR FUNCK-BRENTANO, accoucheur de l'hôpital Beaujon.

EXTERNAT

PROFESSEUR ACHARD, médecin de l'hôpital Beaujon.

DOCTEUR AUCLAIR, médecin de l'hôpital du Bastion 29.

PROFESSEUR HARTMANN, chirurgien de l'Hôtel-Dieu.

DOCTEUR PAPILLON, médecin de l'hôpital Trousseau.

DOCTEUR PISSAVY, médecin de l'hôpital Cochin.

DOCTEUR E. PICHON, ancien chef de Clinique de la Faculté.

LE MODE DE TRANSMISSION DES LEISHMANIOSES

INTRODUCTION

La question du mode de transmission des leishmanioses à laquelle de nombreux observateurs ont consacré leurs efforts depuis de longues années est sur le point d'être définitivement tranchée. Les travaux des frères Sergent et de leurs collaborateurs à l'Institut Pasteur d'Algérie, d'Adler et Théodor en Palestine, de la commission du kala-azar dans l'Inde, ont permis de préciser le rôle des hôtes intermédiaires appartenant au groupe des phlébotomes. La question des réservoirs de virus est par contre assez mal connue jusqu'à présent. Notre travail est une mise au point des résultats acquis jusqu'à ce jour par les auteurs français et étrangers.

Pour le bouton d'Orient, le problème est résolu, pour le kala-azar, il est sur le point de l'être ; par contre, pour la leishmaniose américaine, on n'en est encore qu'aux hypothèses.

Avant de pénétrer dans le sujet, nous nous permettrons de rappeler quelques notions élémentaires cliniques et parasitologiques sur les différentes leishmanioses.

DEFINITIONS

Les leishmanioses, très disparates au point de vue clinique, doivent leur unité à leurs agents pathogènes qui appartiennent au genre *Leishmania*, à leur même processus anatomo-pathologique et à leur sensibilité aux agents thérapeutiques, les composés antimoniaux.

Caractères et espèces. — Ce sont des protozoaires qui se présentent au cours de leur vie parasitaire, dans les cellules endothéliales des tissus, sous forme de corps ovoïdes de 2 à 6 μ de longueur, et qui, en culture, produisent des formes flagellées, très mobiles, du type *Herpetomonas*.

La différenciation des diverses espèces de *Leishmania* d'après leurs caractères morphologiques est impossible. Seuls les caractères biologiques et leur rôle pathogène permettent de les distinguer.

On distingue 4 variétés essentielles de *Leishmania*.

L. tropica, parasite du bouton d'Orient.

L. brasiliensis, parasite de la leishmaniose américaine.

*L. Donovan*i, parasite du kala-azar indien.

L. infantum, parasite du kala-azar méditerranéen.

Ces 2 dernières variétés ne sont peut-être qu'une seule et même espèce.

Bouton d'Orient

Le bouton d'Orient est une leishmaniose cutanée caractérisée par l'apparition d'un ou plusieurs nodules, donnant des vésicules qui s'ulcèrent ensuite. Il siège presque toujours sur les parties découvertes, ce qui a fait pensé depuis longtemps qu'il était transmis par un insecte piqueur. L'incubation est d'environ un mois et demi à deux mois. Il guérit spontanément en quelques mois, mais laisse une cicatrice indélébile.

Le bouton d'Orient se rencontre dans l'Europe méridionale : En Grèce, en Crète, en Italie et en Sicile ; on en a observé quelques cas en France. Il existe dans toute l'Asie Mineure depuis la Palestine jusqu'au Turkestan, on le rencontre aussi dans le nord-ouest de l'Inde. En Afrique, il est connu dans les régions sahariennes du Maroc, de l'Algérie et de la Tunisie, en Égypte. En Afrique tropicale, on n'en connaît que quelques observations.

Leishmaniose américaine.

La leishmaniose américaine est une maladie cutanée qui se manifeste par des ulcérations de la peau et des muqueuses pouvant atteindre de très grandes étendues. L'accident primitif siège toujours sur la peau, le plus souvent sur les parties découvertes.

Les auteurs péruviens distinguent 2 variétés de leishmaniose : l'*Uta* ; qui atteint avec prédilection la peau,

et l'*Espundia*, qui atteint la peau et les muqueuses.

Escomel reconnaît les variétés cliniques suivantes :

Sur la peau *a*) ulcéreuse, *b*) non ulcéreuse, populo-tuberculeuse, *c*) atrophique, *d*) croûteuse, *e*) lymphangitique, *f*) circinée ;

Sur les muqueuses *a*) sans solution de continuité avec l'ulcère cutané primaire (*Uta*), *b*) avec solution de continuité (*Espundia*).

On rencontre cette maladie dans tous les états de l'Amérique tropicale continentale. L'*Uta* est connue surtout au Pérou et dans la montagne, l'*Espundia* se voit plutôt dans la région tropicale forestière.

Kala-azar

Le kala-azar est une maladie qui se caractérise cliniquement par un amaigrissement marqué, une décoloration de la peau et des muqueuses, une grosse rate et un gros foie. Ultérieurement, il peut apparaître de la fièvre et de l'anémie. Cette maladie essentiellement chronique, abandonnée à elle-même, se termine généralement par la mort. On trouve des *Leishmania* dans la rate, le foie, la moëlle osseuse, et dans les globules blancs du sang. L'examen du sang montre une diminution considérable du nombre des globules rouges avec leucopénie.

Il y a deux grands foyers de kala-azar : le foyer méditerranéen et le foyer asiatique. Le premier comprend les côtes de tous les pays qui bordent la Méditerranée. Le second comprend la région nord-est de l'Inde, la

région de Madras et la partie orientale de la Chine. Ces deux foyers se rejoignent par le Turkestan russe, la Russie d'Asie, le Caucase et l'Asie Mineure où on connaît également le kala-azar.

On avait d'abord cru que le kala-azar asiatique était une maladie d'adulte et le kala-azar méditerranéen une maladie d'enfant. Or, si dans l'Inde le kala-azar s'attaque surtout aux adultes, en Chine les enfants sont les plus souvent atteints, et dans le bassin méditerranéen on a trouvé de nombreux cas de kala-azar chez l'adulte. Il n'en reste pas moins établi que le virus méditerranéen sévit surtout dans la première enfance, alors que le virus indien sévit plutôt à l'âge mûr, malgré des exceptions de part et d'autre.

CHAPITRE PREMIER

TRANSMISSION DU BOUTON D'ORIENT

Il est à peu près admis aujourd'hui que le bouton d'Orient se transmet de deux façons différentes :

1^o Transmission directe, d'homme à homme.

2^o Transmission par l'intermédiaire des phlébotomes.

TRANSMISSION DIRECTE

Laveran (1917) cite dans son ouvrage de nombreux cas de transmission directe ou par l'intermédiaire d'objets souillés. Blanc et Caminópetros (1921) rapportent des faits très démonstratifs observés en Crète où le bouton d'Orient sévit en toutes saisons. Ainsi un enfant porteur d'un bouton d'Orient arrive dans un village indemne où il apporte le germe dans sa famille, qui peu à peu se contamine en presque totalité et contamine la famille parente, tandis qu'il n'y a aucune propagation dans le reste du village. Les mêmes auteurs (1927) étudiant un nouveau foyer en Grèce continentale, écrivent que l'expansion géographique du bouton d'Orient ne paraît liée ni à l'existence d'une faune d'insectes spéciale, ni à une densité variable du nombre des

phlébotomes. Il serait difficile, d'après eux, de ne pas rattacher le nouveau foyer au foyer crétois, les relations entre les deux pays étant très fréquentes.

En Afrique du Nord, ce mode de transmission semble beaucoup plus discutable. Parrot (1929) donne contre la contagion directe les raisons suivantes :

1° Le *Leishmania* est un organisme immobile qui n'est pas capable de pénétrer activement dans les tissus sains.

2° La contagion ne pourrait s'effectuer qu'à la faveur d'une solution de continuité accidentelle. Le bouton d'Orient aurait donc son siège sur les parties les plus exposées : mains et doigts.

3° L'apparition est saisonnière, du moins à Biskra.

4° Les formes ulcérées du bouton d'Orient sont recouvertes d'une croûte épaisse et adhérente qui s'oppose à l'issue de toute sérosité sous-jacente contenant les *Leishmania*.

5° Toutes les observations de contagion directe ont été publiées dans des pays où les phlébotomes sont très abondants.

TRANSMISSION PAR LES PHLÉBOTOMES

Déjà, en 1904, les frères Sergent émettaient l'hypothèse que le bouton d'Orient était transmis par un insecte piqueur. En 1924, Parrot capture des insectes de l'espèce *Phlebotomus papatasi* à Biskra, foyer de bouton d'Orient. Il les envoie à Alger, ville indemne. Avec le produit de broyage de ces phlébotomes, on

essaie de transmettre le clou de Biskra à des sujets sains. L'expérience réussit : sur un point de la peau inoculé est apparu, après une incubation de 3 mois environ, un clou de Biskra typique, avec des *Leishmania tropica*.

C'était donc un résultat très important, mais non décisif, car à cette époque et l'année suivante, les recherches faites pour mettre en évidence l'agent microbien chez l'insecte vecteur, restèrent vaines.

Cependant, en 1926, Adler et Theodor en Palestine, rapportèrent 3 expériences suivies de succès de leishmaniose cutanée transmise à l'homme par des phlébotomes infectés dans la nature.

Parrot et Donatien (1927 a) ont repris à Biskra, la recherche de parasite chez *Phlebotomus papatasi*. Sur 181 femelles capturées, une seule a été trouvée infectée de *Herpetomonas*.

Si on totalise les phlébotomes qui ont été examinés en Algérie depuis 1921, on constate que sur 2233 phlébotomes, 92 seulement hébergeaient du virus, ce qui donne une proportion d'environ 1 p. 1000. C'est le chiffre auquel arrivent également Adler et Theodor pour la Palestine.

Cycle évolutif de *Leishmania tropica* dans le phlébotome. — Parrot et Donatien (1927 a) ont réussi à nourrir des phlébotomes femelles sur des lésions cutanées de la souris blanche, et en disséquant les insectes après infection, ils ont pu suivre l'évolution des formes intermédiaires de *Leishmania tropica*.

Sur 247 femelles, 17 se montrèrent infectées de *Herpetomonas*, ce qui montrait que *Phebotonas papatasi* était un hôte particulièrement favorable au développement de *Leishmania tropica*.

A la température de 30°, la transformation de *Leishmania* en flagellés est très rapide dans l'estomac du phlébotome. Quelques heures après le repas infectant on y trouve au milieu des globules rouges, d'assez nombreux *Herpetomonas*, la plupart ovoïdes ou oblongs (6 à 10 μ) et déjà pourvus d'un flagelle en voie de croissance. D'autres éléments ont presque atteint le terme de leur développement et mesurent jusqu'à 14 μ (flagelle non compris) ; d'autres poursuivent une division par bipartition. Enfin, des parasites ronds, ovoïdes ou oblongs, n'ont pas évolué et sont encore aflagellés.

Vers la 36^e heure, les grandes formes longues de 15 à 17 μ , prédominent. Certaines, peu nombreuses, atteignent 18 μ et ne mesurent qu'un μ de largeur. A côté, on rencontre quelques *Herpetomonas* plus courts et des éléments en division.

Vers le 3^e jour, les *Herpetomonas* s'étirent afin de donner des formes très grêles atteignant jusqu'à 23 μ de longueur et 0,6 μ à 1,4 μ de largeur. Le corps se continue en avant par un flagelle très long. Le noyau, généralement médian, emplit toute l'épaisseur du parasite. Le blépharoplaste, arrondi, siège tout près de l'extrémité antérieure, dont il occupe aussi toute l'épaisseur. Ces formes sont toujours mêlées à des formes de longueur moyenne et même courte, et à des formes de division, mais beaucoup moins nombreuses.

Du 4^e au 8^e jour, les formes longues tendent à devenir le type dominant. Vers le 8^e jour, quelques-unes de ces formes longues contiennent des noyaux qui sont très gros en raison de l'extrême minceur du corps, à tel point que les bords du flagellé tombent en dehors dans le voisinage du noyau : elles sont appelées par Adler et Theodor (1927) les formes *bombées*.

Ces auteurs font remarquer que les flagellés ont une tendance très marquée à se confiner à l'estomac et de là à passer en avant dans l'œsophage, dans le diverticule de l'œsophage et dans le pharynx. Ils évitent l'intestin.

Il résulte de ces recherches qu'il n'y a pas tout à fait identité entre le développement de *Leishmania tropica* dans les cultures et le développement dans *Phlebotomus papatasi*.

Les principales différences sont les suivantes :

Leishmania tropica dans les cultures n'atteint jamais la longueur de *L. tropica* dans le phlébotome. Les plus longues formes trouvées dans les cultures sont de 20 μ , et encore on ne les trouve pas dans toutes.

Après le 8^e jour, il n'y a jamais une majorité écrasante de formes longues dans les cultures. On y trouve toujours des corps de Leishman-Donovan et d'autres formes en grand nombre.

La longue forme bombée, décrite par Adler et Theodor, n'est jamais un caractère frappant des cultures.

L'aspect de *L. tropica* dans les cultures est sujet à des variations ; l'aspect dans l'insecte est spécifique.

Jusqu'en 1926, on n'avait pas réussi à transmettre le

bouton d'Orient au moyen de phlébotomes infectés artificiellement. Jusqu'alors, on n'avait employé que du *Leishmania tropica* développé de 2 à 7 jours dans *Phlebotomus papatasi*, mais en 1926, Adler et Theodor réussirent à obtenir 6 résultats positifs en employant du *L. tropica* qui s'était développé 8 jours et davantage dans *Phl. papatasi*, ce qui montre que le cycle biologique de *L. tropica* n'est complet que 8 jours après le repas infectant.

RÉSERVOIRS DE VIRUS

L'apparition saisonnière du bouton d'Orient en Afrique du Nord a fait penser qu'il devait exister un animal infesté dans la nature, qui conserverait le virus pendant l'hiver, et sur lequel se nourriraient les phlébotomes qui transmettaient la maladie.

Nous allons envisager successivement les différents animaux sensibles à l'infection, et ceux qui sont spontanément infestés dans la nature. Nous discuterons à propos de chacun d'eux le rôle qu'il convient de leur attribuer.

I. — Animaux inoculés au laboratoire. —

La souris blanche est l'animal le plus sensible à l'infection par le *Leishmania tropica*. L'infection expérimentale de la souris blanche a été étudiée par de nombreux auteurs, en particulier par Laveran. L'inoculation des cultures de *L. tropica* dans le testicule provoque une orchite et une pachy-vaginalite qui aboutit à l'ulcération progressive du tégument scrotal.

Parrot et Donatien (1927 *b*) ont montré que l'injection de quelques gouttes d'une culture de *L. tropica* en 2 ou 3 points du derme de la queue d'une souris, est suivie, à brève échéance, de la formation de petits nodules où les *Leishmania* abondent. Autour de ces nodules, la peau s'infiltré et s'ulcère. Les ulcérations se recouvrent d'une croûte sèche et adhérente. Cette leishmaniose cutanée peut durer plusieurs mois au cours desquels l'animal conserve un bon état général, il meurt le plus souvent d'infection secondaire. A l'autopsie, on trouve une rate un peu grosse, avec de rares *Leishmania*.

On a depuis longtemps inoculé le bouton d'Orient au singe. Laveran (1917) en cite de nombreux cas. Parrot, Donatien et Lestoquard (1927) ont contribué à montrer que le singe était très sensible à l'infection à *L. tropica*.

Des expériences faites sur des singes macaques, auxquels on a injecté une petite quantité du produit de broyage d'une tumeur leishmanienne de souris, ont été suivies de succès.

Ces auteurs ont en outre fait des essais de vaccination du singe contre le bouton d'Orient par les méthodes :

- 1° Par inoculation sous la peau de virus chauffé à 56° ;
- 2° Par du virus chauffé, inoculé dans le derme ;
- 3° Par du virus vivant, inoculé sous la peau.

Dans aucun cas, il n'y a eu de vaccination.

Mais, par contre, dans 4 cas sur 5, ils ont constaté que le singe était immunisé par une première atteinte du bouton d'Orient.

Ces expériences sont en accord avec des faits observés depuis longtemps chez l'homme.

En ce qui concerne la comparaison entre le virus de la leishmaniose cutanée de l'homme et le virus de la leishmaniose viscérale du chien, ces auteurs ont montré que chez le singe la lésion donnée par l'inoculation de la leishmaniose canine n'était pas tout à fait identique à la lésion produite par l'inoculation de la leishmaniose humaine. Alors que celle-ci évolue constamment vers l'ulcération, celle-là s'accompagne seulement de légères érosions épidémiques. De plus, l'inoculation intra-dermique du virus de leishmaniose canine viscérale n'a pas immunisé complètement un singe macaque contre la leishmaniose cutanée, et une atteinte antérieure de leishmaniose cutanée n'a pas immunisé un singe macaque contre le virus de la leishmaniose canine viscérale.

Ces expériences jointes aux conclusions de Chodukine et Soffieff (1928) tendent définitivement à montrer que le virus de ces 2 maladies sont différents.

II. — Animaux spontanément infestés. —

Les frères Sargent et leurs collaborateurs (1914) ont trouvé dans le gecko ou tarente (*Tarentola mauritanica* L.) un animal spontanément infesté chez lequel on trouve des formes *Herpetomonas* dans l'intestin et dans le sang. Ces auteurs émettaient l'hypothèse suivante : la tarente est piquée par *Phlebotomus minutus* var. *africanus* Newst, qui pique aussi l'homme ; cet insecte se nourrirait sur le tarente et piquerait ensuite l'homme

en transmettant la maladie. Seulement, jamais on n'a pu reproduire le bouton d'Orient avec les cultures de flagellés du gecko. De plus, la découverte de *Phlebotomus papatasi* comme agent transmetteur de la maladie qui ne pique que l'homme, a fait abandonner définitivement cette hypothèse.

Ch. Nicolle (1920) avait pensé que le chameau pouvait jouer un rôle dans la transmission du bouton d'Orient parce qu'il avait remarqué que les foyers du bouton d'Orient correspondaient exactement aux routes de passage des nomades et de leurs caravanes, mais il n'a pu vérifier cette hypothèse.

La leishmaniose cutanée du chien existe en Perse et au Turkestan, mais en Afrique du Nord, on n'en a vu encore qu'un seul cas.

Le problème des réservoirs de virus est encore à l'étude.

CHAPITRE II

TRANSMISSION DE LA LEISHMANIOSE AMÉRICAINE

L'état de la question du mode de transmission de la leishmaniose américaine n'est pas encore très avancé. Beaurepaire-Aragao, soupçonnant le rôle des phlébotomes, a fait en 1922 des expériences analogues à celles des auteurs Français d'Algérie, à propos du bouton d'Orient, mais depuis rien de nouveau n'a été ajouté à ces faits, de sorte que les seules expériences de 1922 ne sont pas très démonstratives.

TRANSMISSION DIRECTE

Il est assez naturel de penser que la leishmaniose cutanée ou cutanéomuqueuse se transmette directement de sujet malade à sujet sain, puisque les lésions produites par la maladie renferment des *Leishmania* qui, par contact, pourraient se fixer sur la peau saine. Mais, il faudrait admettre l'existence d'une solution de continuité: on a souvent remarqué que le début de la leishmaniose cutanée se faisait au niveau d'un traumatisme, ou d'un point de moindre résistance quel qu'il

soit. Cependant Weiss (1927) pense que la transmission de la maladie d'une personne à une autre est assez peu vraisemblable, du moins pour l'Espundia, parce que les régions où on rencontre cette leishmaniose sont très faiblement peuplées.

TRANSMISSION INDIRECTE

Beaurepaire-Aragao (1922), à l'occasion d'une épidémie de leishmaniose cutanéomuqueuse à Rio de Janeiro, avait remarqué la présence de nombreux insectes de l'espèce *Phlebotomus intermedius* Lutz. Il a cherché à reproduire avec cet insecte l'expérience réalisée quelques mois auparavant par les auteurs français en Algérie à propos du bouton d'Orient. Aragao a procédé avec des émulsions d'insectes en eau physiologique : une seule fois dans ses émulsions il a vu des flagellés rappelant les formes intermédiaires du *Leishmania*. Avec une émulsion de phlébotomes ayant piqué un malade 3 jours auparavant, il a inoculé un chien ; 3 mois plus tard un nodule s'était formé au point d'inoculation ; ce nodule contenait de rares *Leishmania* typiques.

Depuis 1922, aucune expérience n'a été faite dans le but de démontrer la transmission de la maladie par les phlébotomes. La seule expérience de 1922 ne permet donc pas de conclure.

D'autres auteurs (Weiss, 1927 ; Escomel, 1929) pensent d'ailleurs que la leishmaniose américaine est transmise non pas par les phlébotomes, mais par un organisme à déplacements lents qui pique l'homme dès

qu'il dépasse la limite des vêtements : probablement un acarien du genre *Leptus*. Ce *Leptus* est un ecto-parasite de l'homme qui lui est transmis par les plantes. On le trouve à la surface de la peau saine, sur les ulcères de la leishmaniose et sur les autres ulcères tropicaux. Il pourrait ainsi, après son infestation être, disséminé dans la nature et jouer un rôle dans la transmission de la maladie. Cette hypothèse demande à être vérifiée.

RÉSERVOIRS DE VIRUS

La longue durée des lésions permet d'admettre que l'homme puisse être le seul réservoir de virus. D'ailleurs, toutes les recherches faites par Weiss (1927) pour trouver des *Leishmania* chez des animaux sauvages ou domestiques ont échoué.

CHAPITRE III

TRANSMISSION DU KALA-AZAR

En réalité, nous ne avons encore pas tout du mode de transmission du kala-azar. Les considérations épidémiologiques font prévoir que la maladie doit être transmise par l'intermédiaire d'un insecte piqueur, mais jusqu'ici on n'en a eu aucune preuve convaincante. La question des réservoirs de virus n'est pas plus avancée.

TRANSMISSION DIRECTE

Le kala-azar se transmet-il directement d'homme à homme ? Il est difficile de l'admettre, puisque la maladie ne donne pas d'ulcérations pouvant contenir des parasites. On les rencontre dans la rate, le foie, la moelle osseuse et le sang, dans la peau quelquefois même, et on conçoit mal comment ils pourraient s'extérioriser. Le rôle des matières fécales est douteux. Ch. Nicolle et Anderson (1926) ont mis un chien sain en présence d'un chien atteint de kala-azar et lui on fait absorber pendant plusieurs mois les matières du chien malade. Le chien sain n'a pas contracté le kala-azar. La transmission directe du kala-azar nous semble donc peu probable.

TRANSMISSION PAR LES PHLÉBOTOMES

La première idée de transmission du kala-azar par les phlébotomes fut donnée par Sinton (1925) qui a remarqué que *Phlebotomus argentipes* et le kala-azar avaient la même répartition géographique dans l'Inde. Les recherches poursuivies dans ce but ne semblent pas jusqu'alors avoir donné des résultats définitifs, cependant que cette question est mise en controverse par les auteurs américains qui étudient le kala-azar en Chine.

Faits épidémiologiques. — En France, Giraud et Massot (1927), qui ont étudié le kala-azar dans la région de Marseille n'ont observé que des cas sporadiques, qu'on rencontre surtout à la campagne et dans les faubourgs. Ces auteurs ne croient pas que la maladie soit transmise par les chiens, quoique dans la région méditerranéenne, il y ait toujours concordance de répartition géographique entre la leishmaniose canine et la leishmaniose infantile. Ils pensent que l'homme et le chien sont contaminés tous les deux par un même insecte piqueur.

Si les cas de kala-azar sont peu nombreux en France, il n'en est pas de même en Espagne, d'après Pittaluga (1926). On y rencontre plusieurs foyers de kala-azar, et dans ces foyers on trouve des villages infestés de kala-azar entourés de villages indemnes ; dans certaines localités il y a des maisons, des fermes infestées à côté de maisons saines. Les phlébotomes abondent

pendant tout l'été dans les maisons de campagne. Ils se cantonnent dans certaines maisons d'où ils disparaissent rarement. On les rencontre dans certaines régions en abondance et souvent dans les localités voisines, on n'en trouve pas un seul. Ce fait est le plus frappant de leur coïncidence avec le kala-azar.

Dans l'Inde, Short, Craighead et Swaminath (1928) ont observé que les épidémies de kala-azar avaient une apparition nettement cyclique, une période de dix années d'épidémie étant suivie habituellement d'un intervalle de 15 à 20 ans de calme relatif, pendant lequel les cas dispersés apparaissent en nombre très restreint. Lorsque la maladie atteint une zone apparemment indemne, il semble qu'elle prenne une forme assez virulente. Lorsque la maladie apparaît dans une zone jusque là indemne ou que la maladie revêt une forme épidémique dans une zone endémique, elle débute en plusieurs points, les différents points, étant souvent très éloignés les uns des autres.

En Chine, Young et Hertig (1929) ont observé également des cycles épidémiques. Ces cycles d'apparition de la maladie sont de 15 à 20 ans, mais le début de l'épidémie dans chaque zone ou dans chaque village peut n'avoir aucune relation avec la zone ou le village voisin. Ce cycle est caractérisé par une extension épidémique progressive, lente de 4 à 5 ans, atteignant des intensités variables, et diminuant ensuite à quelques cas pendant 10 à 15 ans.

L'infection de maison n'est pas un caractère frappant. Il est exceptionnel de trouver plus d'un cas par

famille. Des cas successifs dans un même village ne montrent en général pas de relations avec les précédents.

Il ne semble pas qu'il y ait de variation saisonnière de la maladie.

Faits expérimentaux. — L'idée que *Phlebotomus argentipes* pouvait transmettre le kala-azar, a incité les auteurs à faire sur cet insecte de nombreuses expériences. Nous citerons les plus récentes.

Dans l'Inde, Christophers, Shortt et Barraud (1926) ont réussi à produire une infection chez *Phlebotomus argentipes* en le faisant piquer des malades atteints de kala-azar ; il se produit dans l'intestin de l'insecte une infection caractérisée par le développement de formes flagellées.

L'infection du phlébotome est facilitée par le fait que le sang périphérique des malades atteints de kala-azar contient des parasites, et par le fait que le tissu sous-cutané des malades peut contenir dans certains cas des corps de Leishman-Donovan, dans les cellules entourant les vaisseaux, comme l'ont montré Cash et Hu (1927).

Shortt, Barraud et Craighead (1927 *b*), à l'aide des phlébotomes infectés sur des malades, ont cherché à transmettre le kala-azar à des animaux d'expérience ; ils n'ont obtenu aucun résultat.

Dans une deuxième série d'expérience, Shortt, Craighead et leurs collaborateurs (1928), renouvelant les expériences d'infection des phlébotomes tentèrent celle

fois de transmettre la maladie à 4 volontaires humains. Aucune infection n'a été obtenue après une période de 20 mois d'observation : résultats négatifs en dépit de l'intensité de l'exposition à l'infection qui a été beaucoup plus grande qu'elle ne pourrait l'être en réalité dans la nature. Cependant, le nombre des expériences est trop restreint pour permettre d'en tirer des conclusions.

En Chine, Young et Hertig (1926) publièrent dans un premier travail, les résultats d'expériences qui consistaient à nourrir des phlébotomes sur des malades ou des hamsters infectés de *Leishmania Donovanii*.

En Chine, on trouve 3 variétés de phlébotomes :

Phlebotomus major, var. *chinensis*.

Phl. sergenti, var. Newstead.

Phl. perturbans, var. Patton.

Young et Hertig ont réussi à infecter des femelles de *Phl. major* dans une proportion de 85,3 % sur des hamsters malades produisant ainsi le développement des flagellés dans l'estomac, l'œsophage et le diverticule de l'œsophage de l'insecte ; mais toutes les tentatives d'infection sur l'homme atteint de kala-azar ont échoué.

Avec *Phl. sergenti*, sur 373 femelles examinées, ils n'ont trouvé que 7 fois des formes flagellées, 6 infectées sur hamsters géants, une sur hamsters rayés.

Les auteurs ont essayé de nourrir des femelles de *Phl. perturbans* sur homme et hamster, sans succès.

Ils ont voulu ensuite transmettre la maladie à des hamsters par les piqûres de ces insectes infectés. Ces

tentatives n'ont été suivies d'aucun succès. Seule est possible la transmission de la maladie pour injection intra-péritonéale de flagellés.

Patton et Hindle (1927) ont poursuivi des recherches analogues, et pensent que *Phl. major* var. *chinensis* est un hôte très favorable au développement du *Leishmania* du kala-azar chinois. Ils n'ont pas non plus réussi à nourrir des phlébotomes sur des cas humains.

Lorsqu'un insecte est infecté, les flagellés s'attachent à la paroi de l'estomac et se multiplient ; dans des conditions favorables, ils passent dans le pharynx et la cavité buccale après un temps d'environ 6 jours. Une fois infectée, cette espèce semble le demeurer pour la durée de sa vie (10 à 12 jours), indépendamment de toute réinfection. Etant donné la rapidité avec laquelle le *Leishmania* se développe et se multiplie dans cet insecte, la présence de flagellés dans le voisinage des parties piquantes, il y a une forte présomption pour que *Phl. major* var. *chinensis* joue un rôle dans la transmission du parasite du kala-azar en Chine.

Dans *Phl. sergenti*, les parasites meurent en général après 3 ou 4 jours, à moins que l'insecte ne se soit réinfecté. Les parasites ont moins de tendance à émigrer dans l'œsophage ou le pharynx. Il est évident que cette espèce est un hôte moins favorable que *Phl. major*, mais on ne peut pas la laisser ignorée comme vecteur possible de la maladie.

Partant de ces expériences, les auteurs ont essayé d'infecter des hamsters sains en les exposant aux piqûres d'insectes nourris sur des hamsters, infectés 4,

5, 6 et 7 jours auparavant. Les hamsters restèrent tous indemnes, bien qu'il fût reconnu que les insectes étaient très infectés.

Ils ont tenté d'autres expériences dans lesquelles le mode de transmission variait : tantôt ils rasaient la peau, la piquaient avec une aiguille et écrasaient des insectes infectés, tantôt les insectes étaient administrés par la bouche. Il n'y eut aucun résultat.

Ces expériences ont été faites avec les 2 variétés d'insectes : *Phlebotomus major*, var. *chinensis* et *Phl. sergenti*.

L'injection intra-péritonéale de contenu de *Phl. major* v. *chinensis* infecté ne donna aucun résultat, mais avec le contenu de *Phl. sergenti*., sur 46 hamsters inoculés, 7 s'infectèrent.

On voit donc que jusqu'alors toutes les tentatives de transmission de kala-azar telle qu'elle le serait dans la nature ont échoué. C'est pourquoi certains auteurs commencent à douter du mode de transmission par les phlébotomes et apportent d'ailleurs des arguments sérieux à leurs idées.

TRANSMISSION CONGÉNITALE

Young et Hertig (1929) font remarquer que dans la zone endémique de la Chine, les saisons sont très nettement marquées, avec un hiver froid et une hibernation correspondante des insectes vecteurs possibles, qui n'est pas aussi prolongée dans l'Inde et sur les côtes de la Méditerranée. Une étude des cas de kala-

azar chez les enfants chinois peut établir dans d'étroites limites une corrélation de la maladie avec les variations saisonnières des réservoirs et vecteurs suspectés. Ainsi, la saison de toutes les espèces de phlébotomes connues en Chine est nettement limitée de la fin mai à la fin de septembre. L'existence d'un nombre considérable d'enfants nés en novembre ou après qui présentent le kala-azar avant la fin du mois de mai suivant, rend l'hypothèse de l'insecte vecteur difficile à maintenir.

Cependant, il faut considérer la possibilité de transmission de la mère à l'enfant C'est le cas de Low et Cooke (1926), diagnostiqué par Wenyon, d'un enfant né et élevé en Angleterre, contaminé par sa mère qui avait été infectée à Calcutta.

Mais il est des cas où la contamination est moins évidente. Hindle (1928) rapporte l'histoire d'un enfant vu au London Mission hospital de Tien-tsin, chez lequel, dit-il, il serait difficile de ne pas admettre l'hypothèse de transmission congénitale. Il s'agissait d'un nourrisson de 4 mois, qui présentait dès le premier examen une très grosse rate descendant jusqu'au milieu de l'abdomen, avec amaigrissement très marqué. La mère disait qu'elle s'était aperçue déjà 2 mois auparavant qu'il avait une masse dans l'abdomen. Une ponction de la rate montra de nombreux *Leishmania*. L'intérêt de ce cas repose sur ce fait qu'il n'est pas possible que l'enfant ait été exposé aux piqûres des insectes. Bien que la mère ne présentât aucun signe de maladie, le développement précoce du kala-azar chez l'enfant, après

8 semaines seulement, soutient fortement l'idée que l'infection ait eu lieu dans l'utérus.

Hertig a observé un cas analogue a Hsü-Chowfu. En 1927, des recherches ont été effectuées dans le voisinage de Wei-hsien où la kala-azar est endémique : on a découvert de nombreux enfants avec grosse rate qui ne pouvaient pas avoir été piqués par les insectes. Bien qu'on n'ait pas pu obtenir de ponction de la rate dans tous ces cas, les signes cliniques étaient suffisamment caractéristiques de la maladie. D'ailleurs, l'augmentation de volume de la rate est si bien connue dans la région qu'elle a reçu un nom spécial « Nai P'i » ou rate de lait. Nombreux sont les habitants des villages infectés qui racontent avoir souffert de cette hypertrophie de la rate pendant leur enfance ; ils disent que cette maladie est souvent mortelle.

On n'a cependant pas de certitude absolue, mais il semble qu'il n'y a pas d'autre explication de la splénomégalie en dehors du kala-azar, et on est amené à penser que non seulement la maladie peut être transmise d'une manière congénitale, mais qu'ainsi un certain nombre de cas guérissent sans traitement.

Des expériences faites avec des hamsters confirment l'idée qu'un certain nombre de cas guérissent sans traitement. Des tentatives pour démontrer la transmission congénitale chez ces animaux ont échoué.

RÉSERVOIRS DE VIRUS

Si la transmission congénitale était le seul mode de transmission du kala-azar, il serait inutile de chercher un réservoir de virus autre que l'homme. L'incertitude où nous sommes encore, a fait suggérer bien des hypothèses.

I. Animaux inoculés au laboratoire. — En Chine, on est arrivé à inoculer le kala-azar à un rongeur sauvage de la région endémique, le hamster (*Cricetulus griseus*). Cette découverte avait d'abord fait penser que cet animal était un réservoir de virus, mais les recherches ont montré que le hamster sauvage, très sensible à l'infection leishmanienne au laboratoire, n'était pas infecté dans la nature.

Le hamster d'Europe (*Cricetulus frumentarius*) présente d'ailleurs les mêmes propriétés, Martin Mayer (1926) a réussi à lui inoculer le kala-azar.

Le kala-azar a été inoculé depuis longtemps à d'autres animaux : singes, souris. Les chiens sont surtout sensibles au virus méditerranéen.

II. Animaux infectés dans la nature. — Le chien en est l'exemple le plus connu. Le kala-azar du chien est répandu dans tout le bassin méditerranéen où il coïncide avec le kala-azar humain. La leishmaniose canine existe également en Asie-Mineure et au Turkestan, mais dans l'Inde elle y est absolument inconnue ;

un seul cas y a été signalé par Row en 1925 : il s'agissait d'un chien venant de la frontière nord-ouest de l'Inde, avec des ulcères sur les lèvres, les oreilles, le nez et le canthus interne de l'œil droit, et des lésions non ulcérées de l'oreille. Dans les lésions, Row a vu des *Leishmania* qu'il n'a pu cultiver ni inoculer à la souris.

Dans le bassin méditerranéen, il semblerait assez juste de supposer que les réservoirs de virus soient les chiens et les enfants atteints de kala-azar, si l'on admettait que les deux maladies sont identiques. La maladie pourrait donc être transmise de chien à enfant ou réciproquement par un intermédiaire encore inconnu. On avait d'abord pensé que dans ce cas, elle le serait par l'ingestion accidentelle de puces ou par leur piqûre. Malheureusement le rôle des puces est douteux et la question d'identité de ces deux leishmanioses est de plus en plus controversée, de sorte qu'il est probable que les enfants et les chiens sont les réservoirs de virus respectifs de chacune de ces deux maladies.

Parmi les autres animaux infectés dans la nature, en dehors du chien, il faut signaler un cas découvert par Bergeon (1927) chez un chat au Tonkin. Curson (1926) a découvert dans le sang d'une chèvre « zoulou », utilisée au laboratoire de Nagana pour faire piquer les mouches tsé-tsés, une série d'organismes ovoïdes en liberté dans le plasma, qu'il croit être des parasites leishmaniens et qu'il appelle *Leishmania capræ* n. sp.

Il est évident que ces cas isolés ne peuvent tenir lieu de réservoir de virus.

Dans l'Inde, le réservoir de virus est vraisemblablement l'homme seul, puisque la leishmaniose canine y est inconnue. Les réservoirs de virus ne sont pas seulement les malades atteints de kala-azar, mais aussi des hommes sains porteurs de *Leishmania*, comme le pensent Turkhud et ses collaborateurs (1926). On sait en effet aujourd'hui qu'un certain nombre de malades atteints de kala-azar guérissent sans l'administration d'aucun traitement ; cette leishmaniose transitoire ne se manifeste souvent que par une courte période de fièvre. Ce sont probablement ces malades qui sont pendant un temps très variable des porteurs de parasites ignorés. D'autre part, Acton et Napier (1927) ont montré que les malades qui présentaient des manifestations de kala-azar cutané avaient toujours dans leurs antécédents une histoire plus ou moins nette de kala-azar. Il s'écoule entre les derniers symptômes de kala-azar et les premiers antécédents cutanés un temps variable d'environ une année, pendant lequel les malades sont probablement porteurs de parasites.

En Chine, la question du hamster est définitivement abandonnée. A ce propos, Young et Hertig (1929) avaient formulé une hypothèse qui n'est pas sans intérêt scientifique. Le hamster aurait été un réservoir primaire du virus et la maladie aurait été transmise de rongeur à rongeur par leurs ecto-parasites : les poux ou les puces. Ce rongeur va dans les greniers et les boutiques des villages où il peut infecter un rongeur domestique ou l'homme lui-même par l'intermédiaire de ses ecto-parasites. Le phénomène inclus dans cette

hypothèse serait entièrement comparable au cycle de la peste.

L'intérêt de cette hypothèse est de pouvoir substituer aux rongeurs d'autres animaux tels que les chauves-souris, les belettes, les reptiles, les oiseaux, et d'attribuer aux insectes ailés le rôle qu'avait été prêté jusqu'alors aux poux et aux puces.

CONCLUSIONS

I. — Le mode de transmission du bouton d'Orient semble aujourd'hui définitivement connu.

Nous savons que le bouton d'Orient se transmet :

1° par contagion directe, d'homme à homme, du moins en Grèce où il sévit en toutes saisons.

2° par l'intermédiaire de *Phlebotomus papatasi* en Palestine et en Afrique du Nord où on est arrivé d'abord à produire le bouton d'Orient chez un homme par injection du produit de broyage d'insectes capturés dans la zone endémique, et ensuite à produire un bouton d'Orient par l'intermédiaire de phlébotomes infectés au laboratoire. Seule la question du réservoir de virus reste à l'étude.

II. — La leishmaniose américaine ne semble pas se transmettre directement de malade à sujet sain.

L'hôte intermédiaire est soit *Phlebotomus intermedius*, soit un Acarien du genre *Leptus*, mais on ne peut encore rien affirmer.

III. — Pour le kala-azar, les faits épidémiologiques font prévoir que la maladie est transmise par un insecte. Des recherches expérimentales ont montré que certains insectes étaient des hôtes très favorables au développement de *Leishmania Donovanii* : ce sont *Phlebotomus*

argentipes dans l'Inde. *Phlebotomus major*, var-*chinensis* pour la Chine. Ces insectes se gorgent sur des malades ou des animaux infectés, le parasite se développe dans leur tube digestif, mais ils ont été jusqu'ici incapables d'inoculer la maladie par piqure spontanée. Jusqu'à preuve du contraire, il est vraisemblable que la transmission par les phlébotomes constitue le mode de transmission le plus fréquent du kala-azar.

Cependant, les cas de transmission congénitale sont indéniables, ceci n'est d'ailleurs pas pour nous étonner, car c'est un mode de transmission qu'on rencontre dans d'autres maladies à protozoaires : le paludisme en est l'exemple le plus frappant.

On tend à admettre aujourd'hui que c'est l'homme seul qui joue le rôle de réservoir de virus : les malades atteints de kala-azar et certains hommes sains porteurs de parasites.

La seule question qu'il reste à préciser n'est probablement que la durée du cycle évolutif de *Leishmania Donovanii* dans le phlébotome. Au laboratoire, on n'a peut-être pas pu garder assez longtemps les insectes pour permettre au *Leishmania* d'accomplir jusqu'au bout le cycle nécessaire, tel qu'il passe dans la nature, pour reproduire la maladie.

Vu : le Doyen,
ROGER.

Vu : le Président de la thèse,
L. TANON.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACTON (H. W.) AND NAPIER (L. E.). — Post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Ind. Jl. med. res.*, vol. XV, pp. 97-106, 1927.
- ADLER (S.) and THÉODOR, (O.). — Further observations on the transmission of cutaneous Leishmaniasis to man from *Phl. Papatasi*. *Ann. trop. med. and Parasit.*, vol. XX, pp. 175-194, 1926.
- The transmission of *Leishmania tropica* from artificially infected sandflies to man. *Ann. trop. med. and Parasit.*, vol. XXI, pp. 89-104, 1927.
- ARAGAO (H. DE B.). — Transmissao da leishmaniose no Brazil, pelo *phlebotomus intermedius*. *Brazil medico*, pp. 129-130, 1922.
- Leishmaniose tegumentar e sua transmissao pelos phlebotomos. *Mem. Inst. Osw. Cruz*, pp. 117-186 (portugais), 187-195 (anglais), 1927.
- BERGEON. — Un cas de leishmaniose chez le chat. *Bull. soc. sc. vét. de Lyon*, t. XXX, p. 92, 1927.
- BLANC (G.) et CAMINOPETROS (J.). — Enquête sur le bouton d'orient en Crète. Réflexions qu'elle suggère sur l'étiologie et le mode de dispersion de cette maladie. *Ann. Inst. Pasteur*, pp. 151-166, 1921.
- Nouvelle enquête sur la répartition du bouton d'Orient en Grèce. Un foyer continental en Laconie. Péloponèse. *Ann. Inst. Pasteur*, pp. 1002-1021, 1927.

- BRUMPT (E.). — Précis de Parasitologie. Paris, Masson et Cie, 4^e édition.
- CASH (J. R.) and HU (C. H.) — Kala-azan. Demonstration of *Leishmania Donovanii* in the skin and subcutaneous tissue of patients: possible relation to the transmission of the disease. *Jl. amer. med. ass.*, pp. 1576-1577, 1927.
- BHODUKINE (N. J.) et SOFFIEFF (M. S.). — Sur la question d'identité de *Leishmania Donavani* et *Leishmania canis*. *Pensée Méd. d'Usbékistane*. Tachkent, oct. texte russe, pp. 5-19, résumé français, p. 99, 1928.
- CHRISTOPHERS (S. R.), SHORTT (H. E.) and BARRAUD (P. J.). — Development of the parasite of indian kala-azar in the sandfly *Phlebotomus argentipes*; re fed flies and further results of the feeding of sandflies on kala-azar cases. *Ind. med. res. mem.*, n° 4, pp. 141-145, 1926.
- CURSON (H. H.). — Does a species of *Leishmania* occur in the goat? *Un. of South Afr. Dep. of Agric. 11 th. 12 th. reports Director vet. Educ. a. Res.*, part I, sept., pp. 29-30, 1926.
- ESCOMEL (E.). — La leishmaniose américaine et les leishmanioses en Amérique. *Bull. soc. path. exot.*, pp. 35-46, 1929.
- HINDLE (EDW.). — Further observations on chinese kala-azar. *Proc. roy. soc. B.*, vol. 103, pp. 599-619, 1928.
- HINDLE (E.) and PATTON (W. S.). — Transmission experiments with chinese kala-azar. *Proc. roy. soc. B.*, n° B713, pp. 63-71, 1927.
- GIRAUD (P.) et MASSOT (M.). — Le kala-azar infantile en France. Nouvelles considérations épidémiologiques et thérapeutiques. *Arch. méd. des enfants*, pp. 505-514, 1927.

- JOYEUX (CH.). — Précis de médecine coloniale. Paris, Masson et Cie, 1927.
- LAVERAN (A.). — Leishmanioses Kala-azar. Bouton d'Orient. Leishmaniose américaine. Paris. Masson et Cie, 1917.
- LOW (G. C.) and COOKE (W. E.). — A congenital case of kala-azar. *Lancet*, déc., pp. 1209-1211, 1926.
- MAYER (M.). — Empfänglichkeit des europäischen Hamsters (*Cricetus frumentarius*) für kala-azar. *Arch. f. Schiffs-u-Trop. Hyg.*, Band 36, pp. 347-348, 1926.
- NICOLLE (CH.). — La question du réservoir de virus du bouton d'Orient. *Bull. Soc. path. exot.*, pp. 511-515, 1920.
- Quelques considérations sur la leishmaniose tégumentaire américaine. *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, p. 108, 1926.
- NICOLLE (CH.) et ANDERSON (CH.). — Recherches expérimentales sur le mode de transmission du kala-azar. *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, p. 114, 1926.
- PARROT (L.). — Sur la contagion directe du bouton d'Orient. *C. R. Soc. biologie*, t. C, pp. 467-468, 1929.
- PARROT (L.) et DONATIEN (A.). — Le parasite du bouton d'Orient chez le phlébotome. Infection naturelle et injection expérimentale de *Phlebotomus papatasi* (Scopoli) *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, pp. 9-21, 1927 a.
- Leishmaniose cutanée primitive expérimentale de la souris blanche. *C. R. Soc. biologie*, p. 448, 1927 b.
- PARROT (L.), DONATIEN (A.) et LESTOQUARD (F.). — Notes expérimentales sur le bouton d'Orient et sur la leishmaniose canine viscérale. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, pp. 120-130, 1927.
- PATTON (W.-S.) and HINDLE (E.). — The development of chi-

- nese *Leishmania* in *Phlebotomus major* var *clinensis* and *Phl. Sergenti*, var. *Proc. roy. Soc. B.*, n° B 710, pp. 369-390, 1927.
- PITTALUGA (G.). — Epidemiological study of leishmaniasis visceralis in Spain. *Jl. trop. med and Hyg.*, vol. XXIX pp. 387-398, 1926.
- ROW (R.). — Canine leishmaniasis in Bombay, *Ind. Med. Gaz* juillet, in *Bull. Inst. Pasteur*, 1927, p. 378, 1925.
- SERGENT (EDM. et ET.). — Sur un culicide nouveau très commun à Biskra (*Gabhamia subtilis*). *C. R. soc. biologie*, pp. 673-674, 1905.
- SERGENT (EDM. et ET.), LEMAIRE (G.) et SÉNEVET (G.). — Insecte transmetteur et réservoir de virus du clou de Biskra. Hypothèse et expériences préliminaires. *Bull. soc. path. exot.*, p. 577-579, 1914.
- SERGENT (EDM. et ET.), PARROT (L.), DONATIEN (A.) et BÉGUET (M.): — Transmission du clou de Biskra par le phlébotome (*Phl. papatasi* Scop). *C. R. Ac. sc.*, vol. 173, pp. 1030-1032, 1911.
- SHORTT (H.-E.), BARRAUD (P.-J.) and CRAIGHEAD (A. C.). — Note on the infectivity of the forms of *Leshmania Donovanii* found in *Phl. argentipes*. *Ind. Jl. med. res* vol. XIV, pp. 577-579, 1927 a.
- Transmission experiments in indian kala-azar with *Phlebotomus argentipes*. *Ind. Jl. med. res.*, vol. XIV, pp. 589-600, 1927 p.
- SHORTT (H. E.), CRAIGHEAD (A. C.), SMITH (R. O. A.), and SWAMINATH (C. S.). — Further transmission experiments in kala-azar with *Phlebotomus argentipes*. *Ind Jl. med. res.*, vol. XVI, pp. 263-270, 1928.
- SHORTT (H. E.), CRAIGHEAD (A. C.) and SWAMINATH (C. S.). — A brief résumé of recent kala-azar research with

special reference to India. *Ind. Jl. med. res.*, vol. XVI, pp. 220-237, 1928.

SINTON (J. A.). — Notes on some Indian species of the genus *Phlebotomus* Part XI. The rôle of insects of the genus *Phlebotomus* as carriers of disease, with special to India *Ind. Jl. med. res.*, vol. XII, pp 701-729, 1925.

TURKHUDD (D. A), KRISHMAN (K. V.) and SEETHARAMA IYER (P. V.). — An investigation of kala-azar in certain endemic areas in Southern India *Ind. Jl. med. res.*, vol. XIII, pp. 703-747, 1926.

WEISS (P.). — Die « Espundia ». Beitrag zum Studium dieser Hautleishmaniasis in Peru. *Arch. f. Schiff. u. Trop.-Hyg.* Band 31, p. 311, 1927.

YOUNG, CH. W. and HERTIG (M.). — The development of flagellates in chinese sandflies (*phlebotomus*) fed on hampsters infected with *L. Donovanii*. *Proc. soc. exp. biol. and med.*, vol. XXIII, pp. 611-615, 1926.

— Kala-azar transmission experiments with chinese sandflies (*phlebotomus*). *Proc. exp. dop. biol. and med.*, vol. XXIV, pp. 823-825, 1927.

— The kala-azar transmission problem : field and laboratory studies in China. I. Epidemiology *Amer. Jl. of Hyg.*, vol. LX, pp. 227-245, 1929.

